

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

昭57-169478

⑫ Int. Cl.  
C 07 D 303/48  
405/12  
// A 61 K 31/495  
31/505  
C 07 D 213/74  
239/42  
295/08  
(C 07 D 405/12  
303/00  
213/00)

識別記号  
ABS  
ABS

厅内整理番号  
7043-4C  
6580-4C  
7138-4C  
7431-4C  
6917-4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)10月19日  
発明の数 1  
審査請求 未請求

※

(全 30 頁)

⑭ ピペラジン誘導体

⑮ 特 願 昭56-53116

⑯ 出 願 昭56(1981)4月10日

⑰ 発明者 真崎知生

茨城県新治郡桜村竹園3-201

- 1

⑱ 出願人 日本ケミファ株式会社  
東京都千代田区岩本町2丁目2  
番3号

⑲ 代理人 弁理士 井坂寅夫

最終頁に統く

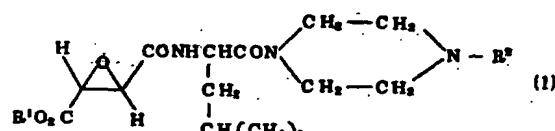
明細書

1. 発明の名称

ピペラジン誘導体

2. 特許請求の範囲

一般式 (1)

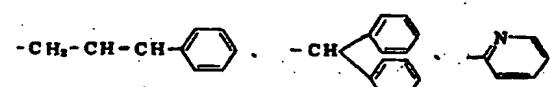


で表わされる化合物およびその無毒性確認。ただし式中の

B'は水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子または4個以下の炭素原子を有する直鎖状または分岐状のアルキル基を意味し、

B2は4個以下の炭素原子を有する直鎖状または分

枝状のアルキル基、-CH2-(OCH3)n、



またはを意味し、

nは0ないし3の整数を意味する。

3. 発明の詳細な説明

(発明の技術分野)

本発明は新規なピペラジン誘導体に関するものである。

また本発明は新規なピペラジン誘導体を製造する方法に関するものである。

さらに本発明は心筋梗塞を予防または治療するための薬剤に関するものである。

(技術的背景)

わが国においては食生活の欧米化および老令人口の増加にともなつて、心筋梗塞症の患者が増加する傾向がみられる。したがつて心筋梗塞症の予防および治療は、国民の健康保持の観点から最も重要な課題である。

ところが心筋梗塞症の予防および治療は、現代の医学をもつてしてもきわめて困難であつて、心

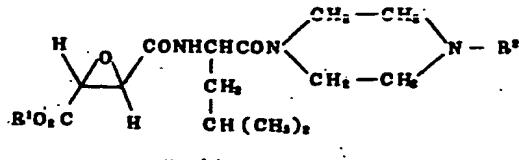
筋梗塞症とともに併存する心不全、不整脈、高血压性心疾患などを緩解する薬剤を投与して心筋梗塞症の予防および治療に供している現状である。したがつて心筋梗塞症の予防および治療のために有効な薬剤の開発には、大きな期待が寄せられている。

(発明の目的)

発明者らは、心筋梗塞症の予防および治療のためにすぐれた薬効を有する薬剤の研究を継続してきたところ、前記の一般式(I)によつて表わされる新規化合物を合成し、これらの化合物が心筋梗塞症に対してもきわめてすぐれた抑制作用を示すとともに安全性も高いことを発見し、この発見にもとづいて本発明を完成した。

(発明の構成、作用および効果)

本発明にかかるビペラジン誘導体は、下記の一般式(I)で表わされる化合物およびその無毒性塩類である。



(I)

ただし式中の

B<sup>1</sup>は水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子または4個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基を意味し、

B<sup>2</sup>は4個以下の炭素原子を有する直鎖状または分

枝状のアルキル基、-CH<sub>2</sub>--(OCH<sub>3</sub>)<sub>n</sub>

-CH<sub>2</sub>-CH-CH-、-CH-、-N-

または-N-を意味し、

nは0ないし3の整数を意味する。

一般式(I)で表わされる化合物の具体例としては下記のものを挙げることができる。

トランス-3-[<sup>(a)</sup>-3-メチル-1-(4-メチルビペラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸、  
 トランス-3-[<sup>(a)</sup>-1-(4-エチルビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸、  
 トランス-3-[<sup>(a)</sup>-1-(4-イソブチルビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸、  
 トランス-3-[<sup>(a)</sup>-1-(4-シナミルビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸、  
 トランス-3-[<sup>(a)</sup>-1-(4-ジフェニルメチルビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸、  
 トランス-3-[<sup>(a)</sup>-1-(4-ジフェニルメチルビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸、  
 トランス-3-[<sup>(a)</sup>-1-(4-(2-ビリジル)ビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボ

2,3,4-トリメトキシフェニルメチル]ビペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸、

トランス-3-[<sup>(a)</sup>-3-メチル-1-(4-(3,4-ジメトキシフェニルメチル)ビペラジン-1-イルカルボニル)オキシラン-2-カルボン酸、

トランス-3-[<sup>(a)</sup>-1-(4-ベンジルビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸、

トランス-3-[<sup>(a)</sup>-1-(4-シナミルビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸、

トランス-3-[<sup>(a)</sup>-1-(4-ジフェニルメチルビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸、

トランス-3-[<sup>(a)</sup>-1-(4-(2-ビリジル)ビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボ

ン酸、

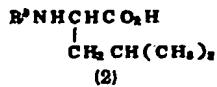
トランス-3-[*tert*-3-メチル-1-(4-(2-ピリミジニル)ビペラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸

これらの化合物のメチルエステル、エチルエステル、*o*-ブロビルエステル、イソブロビルエステル、*n*-ブチルエステル、イソブチルエステル、*sec*-ブチルエステルおよび*tert*-ブチルエステルなども本発明の化合物である。

別の観点に立てば、本発明は前記一般式(1)で表わされる化合物の製造方法である。本発明による一般式(1)で表わされる化合物の製造方法は、下記のとおりのものである。

H) 一般式(1)中のR<sup>1</sup>がアルキル基である場合

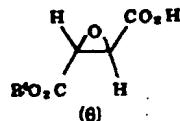
一般式(2)



(2)

(式中R<sup>1</sup>は*tert*-ブトキシカルボニル基などア

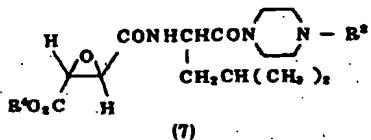
で表わされるロイシルビペラジン誘導体を一般式(6)



(6)

(式中R<sup>1</sup>は4個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基を示す。)

で表わされるトランス-エポキシコハク酸モノエスチルまたはその反応性誘導体に反応させて一般式(7)



(7)

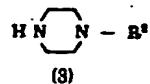
(式中R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記と同じ意味を示す。)で表わされる化合物として得られる。

あるいは、一般式(6)

特許昭57-169478(3)

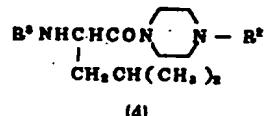
ミノ酸のアミノ基の保護基を表わす。)

で表わされるロイシン誘導体またはその反応性誘導体を一般式(3)



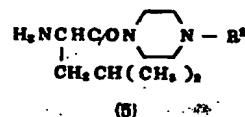
(3)

(式中R<sup>2</sup>は前記と同じ意味を示す。)で表わされるアミン誘導体に反応させて一般式(4)



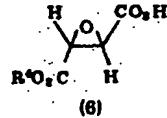
(4)

(式中R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記と同じ意味を示す。)で表わされる化合物とした後、通常の方法により保護基を除去することによって得られる一般式(5)



(5)

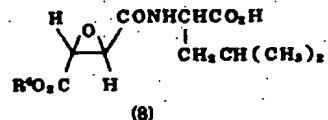
(式中R<sup>2</sup>は前記と同じ意味を示す。)



(6)

(式中R<sup>1</sup>は前記と同じ意味を示す。)

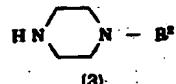
で表わされるトランス-エポキシコハク酸モノエスチルまたはその反応性誘導体をロイシンと反応させて得られる一般式(8)



(8)

(式中R<sup>1</sup>は前記と同じ意味を示す。)

で表わされるエポキシコハク酸ロイシン誘導体またはその反応性誘導体を一般式(3)

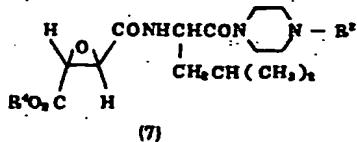


(3)

(式中R<sup>2</sup>は前記と同じ意味を示す。)

で表わされるアミン誘導体と反応させて一般式(7)

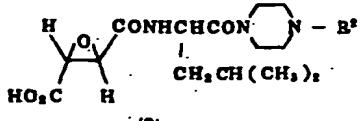
回 一般式(1)のB'が水素原子である一般式(9)



(式中B'およびB<sup>2</sup>は前記と同じ意味を示す。)で表わされる化合物として得られる。

一般式(2)の化合物と一般式(3)の化合物との結合反応、一般式(5)の化合物と一般式(6)の化合物との結合反応、および一般式(8)の化合物と一般式(9)の化合物との結合反応は、通常の酸クロライド法あるいは、公知の結合剤たとえばN-ヒドロキシコハク酸イミドとN,N-ジシクロヘキシルカルボジイミドの共存下、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等の有機溶媒中直結でおこなわれる。

一般式(7)で表わされる化合物のエステル基は常法によるアルカリ加水分解することにより対応するカルボン酸に容易に変換される。



(式中B<sup>2</sup>は前記と同じ意味を示す。)で表わされる化合物は、一般式(7)で表わされる化合物のエステル基を加水分解せしめることによって得られる。

このようにして得られたビペラジン誘導体は、所望により通常の方法でナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、さらには、トリアルキルアミン、ジベンジルアミン、N-低級アルキルビペリジン、N-ベンジル-2-フェニルアミンなどの無毒性塩とすることができます。

さらに他の観点からみれば、本発明は一般式(1)によって表わされる化合物あるいはその無毒性塩類を有効成分とする心筋梗塞症の予防および治療剤である。

本発明における一般式(1)の化合物およびその無

毒性塩が心筋梗塞治療剤として有用であることは実験的心筋梗塞モデルに対して、優れた予防ならびに治療効果を有することによって示される。すなわちウサギあるいはイヌの実験的心筋梗塞症に対して1~400mg/kgを投与した場合に著しい予防ならびに治療効果を示す。たとえばウサギに80~200mg/kgを投与した場合、無投与の場合に比較して明らかな便塞抑制効果がみられる。

また、本発明の化合物はマウスにおける急性毒性試験により、生体に対して安全性の高い物質であることがわかる。

本発明における一般式(1)の化合物およびその無毒性塩の投与量は、心筋梗塞症の症状の程度によって異なるが、通常は1日約100mg~1gを患者に投与すればよい。

一般式(1)で表わされる化合物およびその塩は、これを心筋梗塞治療剤として用いる場合、通常は製剤的担体と共に製剤組成物の形態とされる。担体としては、使用形態に応じた薬剤を調製するのに通常使用される增量剤、結合剤、崩壊剤、滑潤

剤等の希釈剤あるいは賦形剤が用いられる。

投与形態としては、注射剤、散剤、カプセル剤、顆粒剤、錠剤などいずれの形態でも可能である。

錠剤の形態として用いるに際しては担体として例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖液デンプン、炭酸カルシウム、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパンノール、ブドウ糖、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、リン酸カリウム等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、ステアリン酸塩、ホウ酸末、固体ポリエチレングリコール等の滑潤剤等この分野で広く用いられているものを使用することが出来る。更に必要に応じて錠衣錠、ゼラチン被包錠、フィルムコーティング錠等にすることが出来る。

注射剤として調製される場合には、希釈剤として、例えば水、エチルアルコール、プロピレング

リコール、ポリオキシエチレンソルビット、ソルビタンエステル等をあげることが出来る。この際、等張性の溶液を調製するのに充分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを含有させてもよく、また、通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤、保存剤等を必要に応じて含有させてもよい。

(実施例)

本発明における一般式(I)の化合物の製造方法およびその無毒性塩が心筋梗塞モデルに対して優れた予防ならびに治療効果を示し、安全性が高いことを示す試験例を挙げて本発明を具体的に説明する。ただし下記の実施例および試験例は、本発明を制限しようとするものではない。

実施例 1

tert-ブトキシカルボニル-L-ロイシン・1水和物(9.96g)及びN-ヒドロキシコハク酸イミド(4.6g)の塩化メチレン(100ml)溶液に氷冷下、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド(8.24g)の塩化メチレン(50ml)溶液を1時間で滴下した。室温で4時間搅拌した後、再び

氷冷して1-(ジフェニルメチル)ビペラジン(1.008g)の塩化メチレン(50ml)溶液を20分で滴下し、室温にて一晩搅拌した。析出物を沪別後、減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを加えて不溶成分を再度沪別した後、沪液を重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して粗反応混合物を得た。このものをシリカガルカラムクロマトグラフィーにより精製(展開溶媒:クロロホルム次いでクロロホルム:メタノール=50:1)して(a)-1-(4-ジフェニルメチルビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸-tert-ブチルを無色無定形物質として16.5g(収率89%)得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ:

0.86	(3H, d, $\text{CH}_3$ > $\text{CH}-$ )
0.92	(3H, d, $\text{CH}_3$ > $\text{CH}-$ )
1.38	(9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ )
1.3-1.9	(3H, m, - $\text{CH}_2-\text{CH}-$ )

2.3	(4H, m, -CON<math>\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\   \\ \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}</math>N-)
3.5	(4H, m, -CON<math>\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\   \\ \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}</math>N-)
4.12	(1H, s, -CHAr <sub>2</sub> )
4.48	(1H, m, -NH-CH-CO)
5.18	(1H, br, -NH-)
7.0-7.3	(10H, m, 芳香族プロトン)

氷冷下酢酸エチル(300ml)に塩化水素ガスを導入、飽和させた後、上記で得た(a)-1-(4-ジフェニルメチルビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸-tert-ブチル(16.5g)の酢酸エチル(80ml)溶液を10分間で滴下した。室温にて2時間搅拌した後そのまま減圧下溶媒及び残留塩化水素を留去して4-ジフェニルメチル-L-ロイシルビペラジン=ジヒドロクロリドを淡黄色結晶として15.6g(収率:定量的)得た。

トランス-エポキシコハク酸モノエチル(5.68g)及びN-ヒドロキシコハク酸イミド(4.08g)

の塩化メチレン(100ml)溶液に氷冷下N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド(7.31g)の塩化メチレン(50ml)溶液を1時間で滴下した。室温で4時間搅拌した後、再び氷冷して上記で得た4-ジフェニルメチル-L-ロイシルビペラジン=ジヒドロクロリド(15.6g)を加え、次いでトリエチルアミン(7.9g)を5分間で滴下し、室温にて一晩搅拌した。減圧下溶媒を留去して残渣に酢酸エチル(250ml)を加えて不溶成分を沪別後、沪液を重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して粗反応混合物を得た。このものをシリカガルカラムクロマトグラフィーにより精製(展開溶媒:クロロホルム次いでクロロホルム:メタノール=50:1)して、トランス-3-[a]-1-(4-ジフェニルメチルビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチルを淡黄色無定形物質として13.3g(収率74%)得た。

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 1750, 1630, 890

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

0.90	(3H, d, <chem>CH3&gt;CH-</chem> )
0.94	(3H, d, <chem>CH3&gt;CH-</chem> )
1.26	(3H, t, J=7Hz, -CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
1.4-1.8	(3H, m, -CH <sub>2</sub> -CH-)
2.4	(4H, m, -CON< <chem>CH2-CH2&gt;N-</chem> )
3.6-3.8	(6H, m, -CON< <chem>CH2-CH2&gt;N-</chem> )



4.30 (2H, q, J=7Hz, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

4.34 (1H, s, -CHAr<sub>2</sub>)

5.08 (1H, m, -NH-CH-CO-)

7.2-7.8 (11H, m, Ar-HおよびNH-)

上記で得たトランス-3-[s]-1-(4-ジフェニルメチルビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイルコキシラン-2-カルボン酸エチル(13.2g)のエタノール

7.2-7.6 (10H, m, 芳香族プロトン)

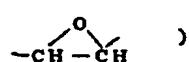
上記ナトリウム塩を当量の0.1N-塩酸に加え、放置して析出した白色結晶を採取し、冷水で洗浄し、減圧下乾燥して対応する遊離酸を得た。

mp. 129-132°C (分解)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 1640, 890

NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ :

0.90	(6H, d, -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
1.4-1.7	(3H, m, -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
2.5	(4H, m, -CON< <chem>CH2-CH2&gt;N-</chem> )
3.3-3.8	(6H, m, -CON< <chem>CH2-CH2&gt;N-</chem> )



4.36 (1H, s, -CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>)

4.8 (1H, m, >N-CH-CO-)

7.1-7.3 (10H, m, -CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>)

MS m/e : 480(M<sup>+</sup>+1), 479(M<sup>+</sup>), 167(100%)

元素分析 C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として

特開昭57-169478(6)

(7.0m) 焼瓶に水冷下0.49N-水酸化ナトリウム-エタノール溶液(54.2m)を滴下した。室温で3時間搅拌した後、溶液を減圧下留去し、さらに減圧下よく乾燥してトランス-3-[s]-1-(4-ジフェニルメチルビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイルコキシラン-2-カルボン酸ナトリウムを淡黄色粉末として12.4g(収率95%)得た。

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 1630, 900

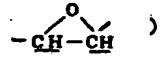
NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ :

0.92 (6H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-)

1.4-1.7 (3H, m, -CH<sub>2</sub>-CH-)

2.4 (4H, m, -CON<CH2-CH2>N-)

3.4-3.7 (6H, m, -CON<CH2-CH2>N-)



4.30 (1H, s, -CHAr<sub>2</sub>)

5.0 (1H, m, -NH-CH-CO-)

理論値% : C: 67.62, H: 6.94, N: 8.76

実験値% : C: 67.45, H: 7.05, N: 8.55

## 実施例 2

tert-ブトキシカルボニル-L-ロイシン-1水和物(8.92g)と1-ベンジルビペラジン(6.30g)とを(s)-1-(4-ジフェニルメチルビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸tert-ブチルを得たのと同様にして縮合させ、(s)-1-(4-ベンジルビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸tert-ブチルを無色無定形物質として8.06g(収率58%)得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

0.92 (6H, m, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-)

1.1-1.9 (12H, m, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C-, -CH<sub>2</sub>-CH-)

2.28-2.52 (4H, m, -CON<CH2-CH2>N-)

3.30-3.72 (6H, m, -CH<sub>2</sub>Ar, -CON<CH2-CH2>N-)

4.52 (1H, m, -NH-CH-CO-)

5.20 (1H, m, -NH- )

7.20 (5H, s, 芳香族プロトン)

上記で得た(a)-1-(4-ベンジルビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸 *tert*-ブチル(1.23g)より、4-ジフェニルメチル-1-L-ロイジンビペラジン=ジヒドロクロリドを得たのと同様にして、4-ベンジル-1-L-ロイシルビペラジン=ジヒドロクロリドを淡黄色粉末として10.7g(収率94%)得た。

このものの少量を2当量のトリエチルアミンと処理し、対応する遊離塩基を得、NMRにより4-ベンジル-1-L-ロイシルビペラジンと確認した。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ :0.94 (6H, d, J=7Hz, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH- )1.36 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-CH- )1.90 (1H, m, -CH<sub>2</sub>-CH- )2.16-2.88 (6H, m, -NH-, -CON-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N- )3.40-4.00 (7H, m, -CON-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N- , -CH<sub>2</sub>Ar, -NH-CH-CO- )

7.44 (5H, s, 芳香族プロトン)

トランス-エボキシコハク酸モノエチル(4.03g)と、上記で得た4-ベンジル-1-L-ロイシルビペラジン=ジヒドロクロリド(9.12g)とをトランス-3-[a]-1-(4-ジフェニルメチルビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイルコオキシラン-2-カルボン酸エチルを得たのと同様にして結合させ、トランス-3-[a]-1-(4-ベンジルビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイルコオキシラン-2-カルボン酸エチルを淡黄色無定形物質として6.89g(収率63%)得た。

IR(neat) cm<sup>-1</sup> : 1755, 1690, 1640, 900NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ :0.92 (6H, m, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH- )1.1-1.7 (6H, m, -CH<sub>2</sub>-CH- , -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> )2.38 (4H, m, -CON-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N- )3.3-3.7 (8H, m, -CON-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N- , -CH<sub>2</sub>Ar, -CH(O)-CH- )4.15 (2H, q, J=7Hz, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> )

4.82 (1H, m, -NH-CH-CO- )

6.5-6.9 (1H, m, -NH- )

7.12 (5H, s, 芳香族プロトン)

上記で得たトランス-3-[a]-1-(4-ベンジルビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイルコオキシラン-2-カルボン酸エチル(6.38g)より、トランス-3-[a]-1-(4-ジフェニルメチルビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイルコオキシラン-2-カルボン酸ナトリウムを得たのと同様にして、トランス-3-[a]-1

- (4-ベンジルビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイルコオキシラン-2-カルボン酸ナトリウムを淡黄色粉末として6.25g(収率99%)得た。

IR(KBr) cm<sup>-1</sup> : 1615, 890NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ :0.92 (6H, m, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH- )1.3-1.75 (3H, m, -CH<sub>2</sub>-CH- )2.42 (4H, m, -CON-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N- )3.3-3.8 (8H, m, -CON-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N- )-CH<sub>2</sub>Ar, -CH(O)-CH- )

4.85 (1H, m, -NH-CH-CO- )

7.24 (5H, s, 芳香族プロトン)

## 実験例 3

*tert*-ブトキシカルボニル-L-ロイシン-1水和物(7.47g)と1-(4-メトキシフェニルメチル)ビペラジン(6.18g)とを、(a)-1-(

4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イルカルボニル) - 3-メチルブチルカルバミン酸 (tert-ブチルを得たのと同様にして総合させ、(4-1-[4-(4-メトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル]-3-メチルブチルカルバミン酸 (tert-ブチルを無色無定形物質として 12.0 g (収率 95%) 得た。

上記で得た(1) - 1 - [4 - (4 - メトキシフェニルメチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル] - 3 - メチルブチルカルバミン酸 *tert* - ブチル (12.0 g) より、4 - ジフェニルメチル - 1 - L - ロイシルピペラジン = ジヒドロクロロリドを得たのと同様にして、1 - L - ロイシル - 4 - (4 - メトキシフェニルメチル) ピペラジン = ジヒドロクロロリドを白色結晶として、1.1.2 g (収率定量的) 得た。

トランス-エガキシコハク酸モノエチル (4.8 g) と、上記で得た 1-L-ロイシル-4-(4-メトキシフェニルメチル)ビペラジン-ジヒドロクロリド (1.2 g) とを、トランス-3-[6(6)]

特開昭57-169478(8)  
 - 1 - (4 - ジフェニルメチルビペラジン - 1 -  
 イルカルボニル) - 3 - メチルブチルカルバモイ  
 ル]オキシラン - 2 - カルボン酸エチルを得たの  
 と同様にして結合させ、トランス - 3 - [(6) - 1  
 - (4 - (4 - メトキシフェニルメチル)ビペラ  
 ジン - 1 - イルカルボニル) - 3 - メチルブチル  
 カルバモイル]オキシラン - 2 - カルボン酸エチ  
 ルを無色無定形物質として 5.0 g (收率 38%)  
 得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1750, 1630, 900

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

0.94 (3H, d,  $\frac{\text{CH}_3}{\text{CH}_3} > \text{CH-}$ )

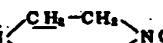
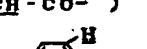
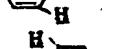
1.00 (3 H, s,  $\frac{\text{CH}_3}{\text{CH}_2} > \text{CH-} \text{ })$

1.32 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$  -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> -)

1.4 ~ 1.7 (3 H, s, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)

2.4.8 (4 H, m, -CON<math>\begin{array}{c} \text{CH}\_3-\text{CH}\_3 \\ | \\ \text{C}\_6\text{H}\_4-\text{CH}\_2 \end{array}>\text{N}-)

19. *Leucosia* *leucostoma* (Fabricius) *leucostoma* (Fabricius) *leucostoma* (Fabricius)

3.5 ~ 3.8 ( 8 H , m , -CON	
	
3.9 2 ( 3 H , s , -OCH <sub>3</sub> )	
4.3 8 ( 2 H , q , J = 7 Hz , -CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - )	
5.1 0 ( 1 H , m , -NH-CH-CO- )	
7.0 8 ( 2 H , d ,	
7.4 6 ( 2 H , d ,	
7.0 ~ 7.4 ( 1 H , d , -NH )	
18 m/e . 461(M <sup>+</sup> ) , 318, 121 (100%)	

上記で得たトランス-3-[4-(4-ジフェニルメチルビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチル(5.0 g)より、トランス-3-[4-(4-ジフェニルメチルビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-

カルボン酸ナトリウムを得たのと同様にして、  
 トランス-3-[4-(1-(4-メトキシ  
 フェニルメチル)ビペラジン-1-イルカルボニ  
 ル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラ  
 ン-2-カルボン酸ナトリウムを白色粉末として  
 4.8 g (収率 97%) 得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1680, 900

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$

0.94 (6H, d,  $(\text{CH}_2)_2\text{CH}-$ )

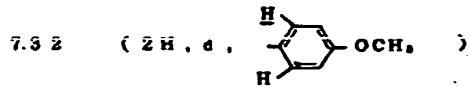
1.6 ( 3 H. = . - CH - CH - )

$$2.4.6 \quad (4H, w, -CON \begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \end{array} N - )$$

3.3 ~ 3.7 (8H, m, -CON <img alt="Chemical structure of a quaternary ammonium cation with a methyl group on the nitrogen atom." data-bbox="450 800 604 834"/> N - CH<sub>3</sub>

3.8.0 (3H, s,  $=\text{OCH}_2-$ )

$$4.9 \quad (1\text{H}, \text{m}, -\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}} \text{--} \overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}} \text{H} \text{--} \text{CO} \text{--})$$



実験例 4

tert-ブトキシカルボニル-L-ロイシン・1水和物 (4.98g) と N-ヒドロキシコハク酸イミド (2.90g) の塩化メチレン (70ml) 溶液に、氷冷下 N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド (4.12g) の塩化メチレン (80ml) 溶液を滴下し、室温にて4時間搅拌した。再び氷冷下 1-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ビペラジン=ジヒドロクロロリド (6.78g) を加え、次いでトリエチルアミン (8.5ml) を滴下注入して室温で一晩搅拌した。塩化メチレンを減圧下留去し、残渣に酢酸エチルを加えて不溶成分を沪別し、沪液を重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、芒硝で乾燥後減圧下溶媒留去して粗反応混合物を粘稠な油状物質として得た。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製 (展開溶媒:クロロホルム:メタノール = 20:1) し、(a)-3

ビペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバミン酸 tert-ブチル (9.5g) の酢酸エチル (50ml) 溶液を加えて、室温にて2時間搅拌した。減圧下、酢酸エチル及び過剰の塩化水素ガスを留去して、1-L-ロイシル-4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ビペラジン=ジヒドロクロロリドを淡黄色結晶として8.6g (収率95%) 得た。

このものの少量を2当量のトリエチルアミンと処理し、対応する遊離塩基を得。NMRより1-L-ロイシル-4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ビペラジンと確認した。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

0.93	(6H, d, J = 7.5Hz, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH- )
1.35	(2H, m, -CH <sub>2</sub> -CH- )
1.90	(1H, m, -CH <sub>2</sub> -CH- )
2.43	(4H, m, -CON<sup>CH <sub>2</sub> -CH</sup>>N+ )

特開昭57-169478(9)  
-メチル-1-[4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ビペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバミン酸 tert-ブチルを無色の粘稠な油状物質として9.5g (収率99%) 得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

0.92	(6H, m, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH- )
1.18~1.84	(12H, m, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C- , -CH <sub>2</sub> -CH- )
2.30~2.60	(4H, m, -CON<sup>CH <sub>2</sub> -CH</sup>>N- )
3.24~3.68	(6H, m, -CON<sup>CH <sub>2</sub> -CH</sup>>N-CH <sub>2</sub> -Ar )
3.84	(9H, m, Ar-OCH <sub>3</sub> × 3 )
4.56	(1H, m, -N-CH-CO- )
5.24	(1H, m, -CONH- )
6.86	(1H, d, J = 8Hz, 芳香族プロトン )
6.90	(1H, d, J = 8Hz, 芳香族プロトン )

酢酸エチル (200ml) に氷冷下塩化水素を導入、飽和させ、上記で得た1-L-メチル-1-[4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)

6.3~3.7 (6H, m, -CON<sup>CH<sub>2</sub>-CH</sup>>N-CH<sub>2</sub>- )

3.84 (9H, s, Ar-OCH<sub>3</sub> × 3 )

3.93~4.23 (3H, m, NH<sub>2</sub>-CH- )

6.57 (1H, d, J = 9Hz, 芳香族プロトン )

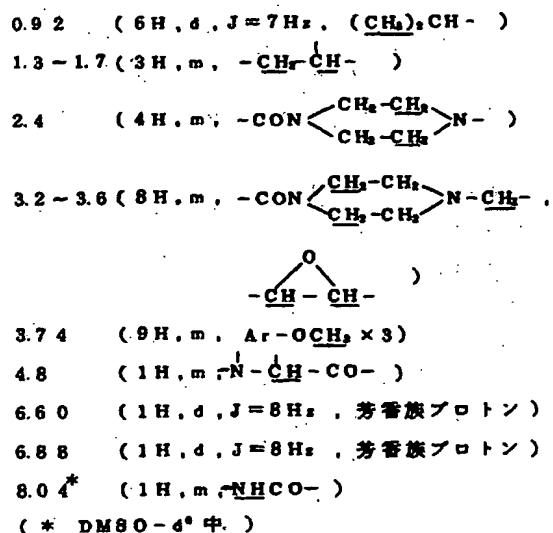
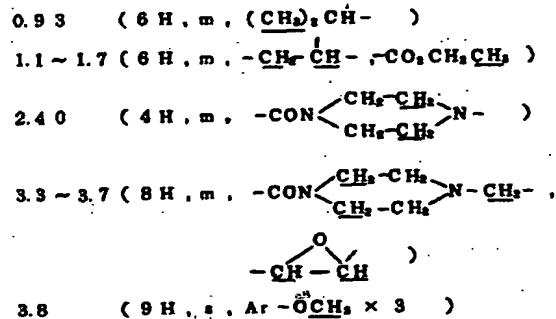
6.93 (1H, d, J = 9Hz, 芳香族プロトン )

トランス-エポキシコハク酸モノエチル (1.24g) 及び N-ヒドロキシコハク酸イミド (0.89g) の塩化メチレン (20ml) 溶液に、氷冷下 N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド (1.60g) の塩化メチレン (10ml) 溶液を滴下し、室温にて4時間搅拌した。再び氷冷下、上記で得た1-L-ロイシル-4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ビペラジン=ジヒドロクロロリド (3.52g) を加え、次いでトリエチルアミン (4.4ml) を注入して室温にて一晩搅拌した。塩化メチレンを減圧下留去した後酢酸エチルを加えて不溶物を沪別し、沪液を重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、芒硝で乾燥後減圧下溶媒留去して、粗反応混合物を橙色粘稠な油状物質として4g 得た。こ

のものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製(展開溶媒:クロロホルム:メタノール = 50:1)し、トランス-3-[6]-3-メチル-1-[4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ビペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチルを無色の粘稠な油状物質として、3.05g(収率75.3%)を得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1755, 1685, 1630, 900

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :



上記ナトリウム塩を当量の0.1N-塩酸に加えて、体積が半分になるまで濃縮し、放熱して析出した白色結晶を沈取し、冷水、エタノールの順に洗浄し、減圧下乾燥して対応する遊離酸を得た。

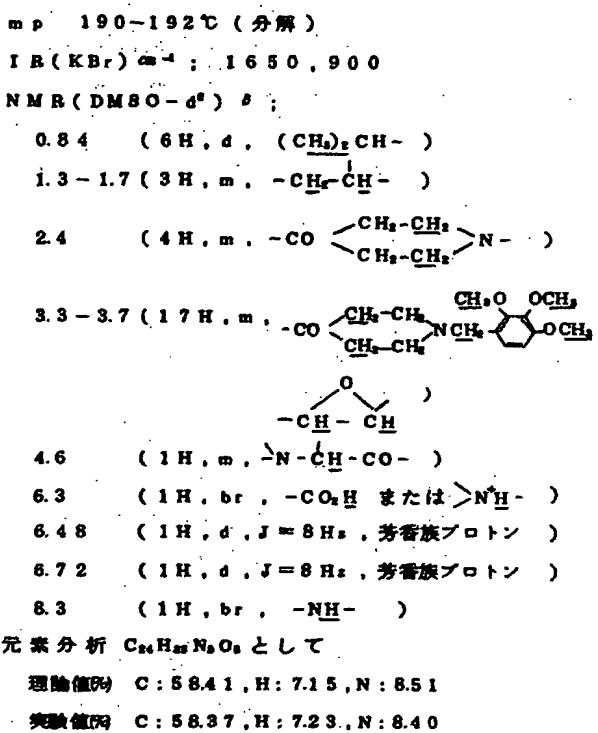
特開昭57-169478 (10)

4.1 6 (2H, q, J = 7.5 Hz,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2-$ )  
 4.8 4 (1H, m,  $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}-$ )  
 6.3 5~7.0 (3H, m,  $-\text{NHC}-$ , 芳香族プロトン)  
 M8 (m/e) - 522 (M<sup>+</sup> + 1), 181 (100%)

上記で得たトランス-3-[6]-3-メチル-1-[4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ビペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチル(2.38g)のエタノール(20ml)溶液に氷冷下0.48N-水酸化ナトリウム-エタノール溶液(9.48ml)を加えて、直温で2.5時間搅拌した。減圧下エタノールを除去し、水を加えて、不溶成分をセライトを通して汎別し、汎液を減圧下濃縮乾燥して、トランス-3-[6]-3-メチル-1-[4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ビペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウムを淡黄色粉末として2.31g(収率98%)を得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1620, 1390, 900

NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ :



## 実験例 5

tert-ブトキシカルボニル-1-ロイシン-1-水和物(7.47g)と1-エチルビペラジン(3.42g)とを(6)-1-(4-ジフェニルメチルビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸tert-ブチルを得たのと同様にして結合させ、(6)-1-(4-エチルビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸tert-ブチルを無色の粘稠な液体として6.4g(収率65%)得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ :

0.88	(3H, d, $\text{CH}_2 > \text{CH-}$ )
0.94	(3H, d, $\text{CH}_2 > \text{CH-}$ )
1.04	(3H, t, $J=7\text{Hz}$ , $>\text{NCH}_2\text{CH}_2$ )
1.38	(8H, s, $(\text{CH}_2)_8\text{C-}$ )
1.3-1.8	(3H, m, $-\text{CH}_2\text{CH-}$ )
2.30	(6H, m, $-\text{CON} < \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} > \text{N}-\text{CH}_2-$ )

3.40 (4H, m,  $-\text{CON} < \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} > \text{N}-$ )4.40 (1H, m,  $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}-$ )5.10 (1H, br,  $-\text{NH}-$ )

上記で得た(6)-1-(4-エチルビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸tert-ブチル(6.4g)より、4-ジフェニルメチル-1-ル-ロイシルビペラジン=ジヒドロクロリドを得たのと同様にして、4-エチル-1-ル-ロイシルビペラジン=ジヒドロクロリドを白色結晶として6.0g(収率定量的)得た。

トランス-エポキシコハク酸モノエチル(3.13g)と、上記で得た4-エチル-1-ル-ロイシルビペラジン=ジヒドロクロリド6.0gとを、トランス-3-[ $(6)-1-(4-\text{ジフェニルメチルビペラジン-1-イルカルボニル})$ ]オキシラン-2-カルボン酸エチルを得たのと同様にして結合させ、トランス-3-[ $(6)-1-(4-\text{エチルビペラジン-1-イルカルボニル})$ ]オキシラン-2-カルボン酸エチルを得た。

MS, m/e ; 369(M<sup>+</sup>), 228, 113, 84(100%)

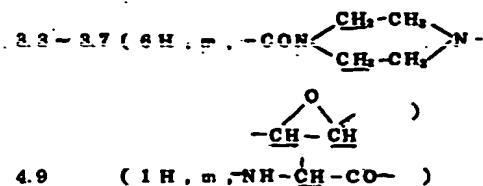
上記で得たトランス-3-[ $(6)-1-(4-\text{エチルビペラジン-1-イルカルボニル})$ -3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチル(5.9g)より、トランス-3-[ $(6)-1-(4-\text{ジフェニルメチルビペラジン-1-イルカルボニル})$ -3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウムを得たのと同様にして、トランス-3-[ $(6)-1-(4-\text{エチルビペラジン-1-イルカルボニル})$ -3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウムを白色粉末として5.1g(収率88%)得た。

IR(KBr) cm<sup>-1</sup> ; 1750, 1630, 890NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ :

0.96	(3H, d, $\text{CH}_2 > \text{CH-}$ )
1.02	(3H, d, $\text{CH}_2 > \text{CH-}$ )
1.12	(3H, t, $J=8\text{Hz}$ , $>\text{NCH}_2\text{CH}_2$ )
1.34	(3H, t, $J=7\text{Hz}$ , $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ )
1.4-1.8	(3H, m, $-\text{CH}_2\text{CH-}$ )
2.52	(6H, m, $-\text{CON} < \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} > \text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2$ )
3.7	(6H, m, $-\text{CON} < \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} > \text{N}-$ )
4.38	(2H, q, $J=7\text{Hz}$ , $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ )
5.12	(1H, m, $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}-$ )
7.14, 7.40	(1H, m, br, $-\text{NH}-$ )

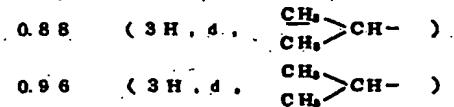
NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ :

0.96	(6H, d, $(\text{CH}_2)_8\text{C-}$ )
1.12	(3H, t, $J=8\text{Hz}$ , $>\text{NCH}_2\text{CH}_2$ )
1.6	(3H, m, $-\text{CH}_2\text{CH-}$ )
2.5	(6H, m, $-\text{CON} < \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} > \text{N}-\text{CH}_2-$ )



## 実施例 6

tert-ブトキカルボニル-L-ロイシン・1水和物 (7.47g) と 1-シンナミルビペラジン (6.06g) とを (a) - 1 - (4-ジフェニルメチルビペラジン - 1 - イルカルボニル) - 3 - メチルブチルカルバミン酸 tert-ブチルを得たのと同様にして結合させ、(a) - 1 - (4-シンナミルビペラジン - 1 - イルカルボニル) - 3 - メチルブチルカルバミン酸 tert-ブチルを無色無定形物質としてラジン=ジヒドロクロロリドを得たのと同様にして、上記で得た (a) - 1 - (4-シンナミルビペラジン - 1 - イルカルボニル) - 3 - メチルブチルカルバミン酸 tert-ブチル (10.7g) より、4-シンナミル-L-ロイシルビペラジン=ジヒドロクロロリドを淡黄色結晶として 10.0g (収率 100%) 得た。

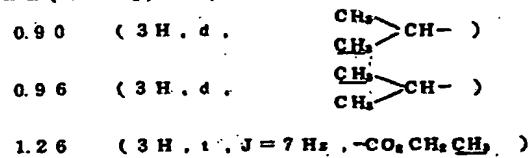
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

- 1.42 (9H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C- )
- 1.9 - 1.9 (3H, m, -CH-CH- )
- 2.44 (4H, m, -CON<math>\begin{array}{c} \text{CH}\_2-\text{CH}\_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}\_2-\text{CH}\_2 \end{array}>\text{N}-</math> )
- 3.08 (2H, d, J = 7Hz, >NCH<sub>2</sub>CH- )
- 3.54 (4H, m, -CON<math>\begin{array}{c} \text{CH}\_2-\text{CH}\_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}\_2-\text{CH}\_2 \end{array}>\text{N}-</math> )
- 4.54 (1H, m, -NH-<math>\begin{array}{c} \text{CH}-\text{CO}- \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}-\text{CO}- \end{array}>- )
- 5.28 (1H, br, -NH- )
- 6.10 (1H, dt, J = 16Hz, 7Hz, -CH<sub>2</sub>CH-CH- )
- 6.42 (1H, d, J = 16Hz, -CH=CH-Ar- )
- 7.2 (5H, m, 芳香族プロトン)

4-ジフェニルメチル-L-ロイシルビペラジン=ジヒドロクロロリドを得たのと同様にして、上記で得た (a) - 1 - (4-シンナミルビペラジン - 1 - イルカルボニル) - 3 - メチルブチルカルバミン酸 tert-ブチル (10.7g) より、4-シンナミル-L-ロイシルビペラジン=ジヒドロクロロリドを淡黄色結晶として 10.0g (収率 100%) 得た。

量的) 得た。

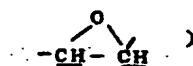
トランス-3-[(a) - 1 - (4-ジフェニルメチルビペラジン - 1 - イルカルボニル) - 3 - メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチルを得たのと同様の方法により、上記で得た 4-シンナミル-L-ロイシルビペラジン=ジヒドロクロロリド (10.0g) とトランス-エボキシコハク酸モノエチル (4.13g) とを結合させてトランス-3-[(a) - 1 - (4-シンナミルビペラジン - 1 - イルカルボニル) - 3 - メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチルを淡黄色無定形物質として 8.1g (収率 69%) 得た。

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 1750, 1630NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

- 1.8 - 1.7 (3H, m, -CH<sub>2</sub>-CH- )
- 2.44 (4H, m, -CON<math>\begin{array}{c} \text{CH}\_2-\text{CH}\_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}\_2-\text{CH}\_2 \end{array}>\text{N}-</math> )
- 3.10 (2H, d, J = 7Hz, -N-CH<sub>2</sub>-CH= )
- 3.4 - 3.6 (6H, m, -CON<math>\begin{array}{c} \text{CH}\_2-\text{CH}\_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}\_2-\text{CH}\_2 \end{array}>\text{N}-</math> )
- 4.16 (2H, q, J = 7Hz, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> )
- 4.88 (1H, m, -NH-<math>\begin{array}{c} \text{CH}-\text{CO}- \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}-\text{CO}- \end{array}>- )
- 6.10 (1H, dt, J = 16Hz, 7Hz, -CH<sub>2</sub>-CH=CH- )
- 6.44 (1H, d, J = 16Hz, -CH=CH-Ar- )
- 6.86 (1H, d, -NH- )
- 7.1 - 7.3 (5H, m, 芳香族プロトン)

上記で得たトランス-3-[(a) - 1 - (4-シンナミルビペラジン - 1 - イルカルボニル) - 3 - メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチル (8.0g) より、実施例 1 に示された方法と同様にして、トランス-3-[(a) -

1 - (4 - シンナキルビペラジン - 1 - イルカルボニル) - 3 - メチルブチルカルバモイルコオキシラン - 2 - カルボン酸ナトリウムを淡黄色粉末として 7.6  $\mu$  (收率 9.6 %) 得た。

I.R. (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1620, 890N.M.R. (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  :0.94 (6H, d,  $(\text{CH}_2)_2\text{CH}-$ )1.4 - 1.7 (3H, m, -CH<sub>2</sub>-CH-)2.48 (4H, m, -CON<  
CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>>N-)3.12 (2H, d,  $J=7\text{Hz}$ , -NCH<sub>2</sub>CH=)3.2 - 3.6 (6H, m, -CON<  
CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>>N-)

4.8 (1H, m, -NH-CH-CO-)

6.12 (1H, d,  $J=16\text{Hz}$ , 7Hz, -CH<sub>2</sub>-CH-CH-)6.48 (1H, d,  $J=16\text{Hz}$ , -CH=CH-Ar-)

7.1 - 7.3 (5H, m, 芳香族プロトン)

0.96 (6H, m,  $(\text{CH}_2)_2\text{CH}-$ )1.46 (9H, s,  $(\text{CH}_2)_2\text{C}-$ )1.4 - 1.8 (3H, m, -CH<sub>2</sub>-CH-)3.64 (8H, m, -CON<  
CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>>N-)

4.65 (1H, m, -NH-CH-CO-)

5.28 (1H, br, -NHCO-)

6.62 - 8.08 (4H, m, 芳香族プロトン)

水冷下酢酸エチル (200 ml) に塩化水素ガスを導入、飽和させ、上記で得た (a) - 3 - メチル - 1 - [4 - (2 - ピリジル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル] ブチルカルバミン酸 *tert* - ブチル (16.0  $\mu$ ) を少しずつ加えて 30 分間攪拌した。減圧下溶媒及び塩化水素を留去して得られた白色粉末に 200 ml の水を加えて溶解させ、酢酸エチルで洗浄の後重曹水を加えて、出8とし食塩を加えて酢酸エチルで 100 ml ずつ 3 回抽出し、芒硝で乾燥後減圧下溶媒留去して 1 - L - ロイシル - 4 - (2 - ピリジル) ピペラジンを 9.16  $\mu$  (收率 78.0 %) 得た。

## 実験例7

*tert* - ブチルカルボニル - L - ロイシン - 1 水和物 (12.5  $\mu$ ) 及び N - ヒドロキシコハク酸イミド (5.76  $\mu$ ) の酢酸エチル (150 ml) 溶液に水冷下 N , N - ジシクロヘキシルカルボジイミド (10.3  $\mu$ ) の酢酸エチル (40 ml) 溶液を滴下し、室温にて 3 時間攪拌した。再び水冷し、1 - (2 - ピリジル) ピペラジン (8.16  $\mu$ ) を加えて、室温にて一晩攪拌した。析出物を伊別し、伊液を重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、芒硝で乾燥後、溶媒を減圧下留去して粗反応混合物を得た。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製 (展開溶媒: 塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) して (a) - 3 - メチル - 1 - [4 - (2 - ピリジル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル] ブチルカルバミン酸 *tert* - ブチルを 16.1  $\mu$  (收率 8.8.6 %) 得た。

I.R. (neat)  $\text{cm}^{-1}$  : 1710, 1640, 1600, 775.

730

N.M.R. (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :

% ) 得た。

I.R. (neat)  $\text{cm}^{-1}$  : 3350, 2950, 1635,

770, 725

N.M.R. (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :0.96 (6H, m,  $(\text{CH}_2)_2\text{CH}-$ )1.4 (3H, m, -CH<sub>2</sub>-CH-)2.7 (2H, br, -NH<sub>2</sub>)3.64 (9H, m, -CON<  
CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>>N-)

および -NH-CH-CO- )

6.68 - 8.20 (4H, m, 芳香族プロトン)

トランス - エボキシコハク酸モノエチル (3.03  $\mu$ ) 及び N - ヒドロキシコハク酸イミド (2.18  $\mu$ ) の酢酸エチル (7.5 ml) 溶液に水冷下 N , N - ジシクロヘキシルカルボジイミド (3.90  $\mu$ ) の酢酸エチル (10 ml) 溶液を滴下し、室温にて一晩攪拌した。再び水冷し、上記で得た 1 - L - ロイシル - 4 - (2 - ピリジル) ピペラジン (5.22  $\mu$ ) の酢酸エチル (10 ml) 溶液を加えて室温にて

特開昭57-169478(14)  
6.03, 7.18, 7.32, 8.30 (5H, = -NHCO-  
芳香族プロトン )

一晩攪拌した。析出物質を回収し、THFを減圧水、  
飽和食塩水の順に洗浄し、芒硝で乾燥後減圧下溶  
媒を去して粗反応混合物を得た。このものをシリ  
カゲルカラムクロマトグラフィーにより精製(展  
開溶媒: 酸酸エチル)して、トランス-3-[6-  
-3-メチル-1-[4-(2-ピリジル)ビペ  
ラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチルを淡黄色  
固体物質として 7.01g(収率 9.2%) 得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1740, 1640, 900, 770

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

0.96	(6H, m, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH- )
1.34	(3H, t, J=7Hz, -CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
1.6	(3H, m, -CH <sub>2</sub> -CH- )
3.56~3.74 (10H, m, -CON<img alt="Chemical structure of a four-membered ring with a carbonyl group and two methyl groups attached to the nitrogen atom." data-bbox="360 350 460 380"/>N- )	<img alt="Chemical structure of a four-membered ring with a carbonyl group and two methyl groups attached to the nitrogen atom." data-bbox="360 350 460 380"/>
4.24	(2H, m, -CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - )
5.08	(1H, m, -NH-CH-CO- )

2.98, 3.28 および 3.46 (10H, m,

-CON<img alt="Chemical structure of a four-membered ring with a carbonyl group and two methyl groups attached to the nitrogen atom." data-bbox="210 540 470 570"/>N- および <img alt="Chemical structure of a four-membered ring with a carbonyl group and two methyl groups attached to the nitrogen atom." data-bbox="400 540 470 570"/>	<img alt="Chemical structure of a four-membered ring with a carbonyl group and two methyl groups attached to the nitrogen atom." data-bbox="210 540 470 570"/>
4.65 (1H, m, -NH-CH-CO- )	<img alt="Chemical structure of a four-membered ring with a carbonyl group and two methyl groups attached to the nitrogen atom." data-bbox="400 540 470 570"/>
6.6, 7.36, 7.9 および 8.1 (5H, m, -NHCO- 芳香族プロトン )	

#### 実施例 8

tert-ブトキシカルボニル-L-ロイシン-1  
水和物 (1.25g) と 1-(2-ピリミジニル)ビ  
ペラジン (8.21g) とを (6)-3-メチル-1-[  
4-(2-ピリジル)ビペラジン-1-イルカル  
ボニル]ブチルカルバミン酸 tert-ブチルを得  
たのと同様にして結合させ、(6)-3-メチル-1  
-[4-(2-ピリミジニル)ビペラジン-1-  
イルカルボニル]ブチルカルバミン酸 tert-ブ  
チルを 13.4g (収率 71%) 得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1710, 1630, 1590,

800

トランス-3-[6-[(4-ジフェニルメ  
テルビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メ  
チルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カル  
ボン酸ナトリウムを得たのと同様の方法により、  
上記で得たトランス-3-[6-[(4-(2-ピリジル)ビペラ  
ジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチル  
カルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナト  
リウムを淡黄色粉末として 6.80g (収率 定量的  
得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1660~1590, 900, 770

NMR (CDMSO-d<sub>6</sub>) δ :

0.90	(6H, m, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH- )
1.44	(3H, m, -CH <sub>2</sub> -CH- )

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

1.00	(6H, m, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH- )
1.5	(9H, s, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C- )
1.4~1.8	(3H, m, -CH <sub>2</sub> -CH- )
4.0	(8H, m, -CON<img alt="Chemical structure of a four-membered ring with a carbonyl group and two methyl groups attached to the nitrogen atom." data-bbox="580 580 850 610"/>N- )
4.84~5.47 (2H, br, -CONH-, -NH-CH-CO- )	
6.8, 8.68 (3H, m, 芳香族プロトン )	

上記で得た (6)-3-メチル-1-[4-(2-  
ピリミジニル)ビペラジン-1-イルカルボニル  
]ブチルカルバミン酸 tert-ブチル (1.33g)  
より、1-L-ロイシル-4-(2-ピリジル)  
ビペラジンを得たのと同様にして、1-L-ロイ  
シル-4-(2-ピリミジニル)ビペラジンを  
9.76g (収率 定量的) 得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 2960~2940, 1630,

1590, 800

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

0.99	(6H, m, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH- )
1.4	(3H, m, -CH <sub>2</sub> -CH- )

1.70 (2H, m, NH- )  
 3.92 (9H, m, -CON<math>\begin{array}{c} \text{CH}\_2-\text{CH}\_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}\_2-\text{CH}\_2 \end{array}>\text{N}-, -\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}- )  
 6.75, 8.59 (3H, m, 芳香族プロトン )

トランス-エボキシコハク酸モノエチル (3.52 g) と、上記で得た 1-L-ロイシル-4-(2-ピリミジニル)ビペラジン (6.10 g) とをトランス-3-[<sup>6</sup>-(2-メチル-1-[4-(2-ピリジル)ビペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバモイル)オキシラン-2-カルボン酸エチルを得たのと同様の方法により結合させ、トランス-3-[<sup>6</sup>-(2-メチル-1-[4-(2-ピリミジニル)ビペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバモイル)オキシラン-2-カルボン酸エチルを 8.50 g (収率 92.1%) 得た。

IR(KBr) cm<sup>-1</sup> : 1745, 1630, 1583, 900, 800

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ :

3-[<sup>6</sup>-(2-メチル-1-[4-(2-ピリミジニル)ビペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバモイル)オキシラン-2-カルボン酸ナトリウムを淡黄色粉末として、7.60 g (収率 定量的) 得た。

IR(KBr) cm<sup>-1</sup> : 1680~1600, 1580, 900, 800

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

0.96 (6H, m, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH- )  
 1.6 (3H, m, -CH-CH- )  
 3.20, 3.50, 3.66 (11H, m, -CON<math>\begin{array}{c} \text{CH}\_2-\text{CH}\_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}\_2-\text{CH}\_2 \end{array}>\text{N}-, -\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}- )  
 5.0 (1H, m, -NHCO- )  
 6.90, 8.72 (3H, m, 芳香族プロトン )

上記ナトリウム塩 (518 mg) に当量の 0.1 N-塩酸を加えて中和したのち、これを酢酸エチルで抽出し、抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して、対応する遊離酸を得た。(収量

特許昭57-169478(16)  
 0.98 (6H, m, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH- )  
 1.36 (3H, t, J=7Hz, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> )  
 1.6 (3H, m, -CH<sub>2</sub>-CH- )  
 3.8 (10H, m, -N<math>\begin{array}{c} \text{CH}\_2-\text{CH}\_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}\_2-\text{CH}\_2 \end{array}>\text{N}-, -\text{CH}-\text{CH}- )  
 4.36 (2H, m, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> )  
 5.12 (1H, m, -NH-CH-CH- )  
 6.70, 8.52 (3H, m, 芳香族プロトン )  
 7.18 (1H, m, -NH-CH- )

上記で得たトランス-3-[<sup>6</sup>-(2-メチル-1-[4-(2-ピリミジニル)ビペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバモイル)オキシラン-2-カルボン酸エチル (8.00 g) より、トランス-3-[<sup>6</sup>-(2-メチル-1-[4-(2-ピリジル)ビペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバモイル)オキシラン-2-カルボン酸ナトリウムを得たのと同様にして、トランス-

44.9% (92%) 白色結晶 (mp 83.5~86°C (分離))

IR(KBr) cm<sup>-1</sup> : 1740, 1630, 1590, 900, 800

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ :

0.96 (6H, m, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH- )  
 1.54 (3H, m, -CH<sub>2</sub>CH- )  
 3.68 (10H, m, -N<math>\begin{array}{c} \text{CH}\_2-\text{CH}\_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}\_2-\text{CH}\_2 \end{array}>\text{N}-, -\text{CH}-\text{CH}- )  
 4.96 (1H, m, -NHCH<sub>2</sub>CO- )  
 6.46, 8.10 (3H, m, 芳香族プロトン )  
 7.24 (1H, m, -NHCO- )  
 9.90 (1H, br, -CO<sub>2</sub>H )  
 MS (m/e) 391(M<sup>+</sup>), 347, 122, 86 (100%)

元素分析 C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> として

理論値: C: 55.23, H: 6.44, N: 17.89

実験値: C: 55.01, H: 6.51, N: 17.82

## 試験例 1

## 実験的心筋梗塞症に対する作用

体重 2 キログラムの白色雄性ウサギをペントバルビタールナトリウム (35 mg/kg, i.v.) で麻酔後、人工呼吸下に開胸して左前下行枝 (起始部から約 7 mm 下部) を結紾した。24 時間後に心臓を摘出し、心尖部から結紾部までの心筋を 2 mm 厚のスライスにした後フォスフオリーゼ反応による梗塞病巣の染め分けを行ない梗死部の面積 % を算出した。薬物は、結紾 5 分前 (T/2 mg/kg, i.v.) 、結紾直後から 1 時間後まで (T/4 mg/kg/hr, 点滴) 、結紾 2 時間後 (T/8 mg/kg, i.v.) および結紾 3 時間後 (T/8 mg/kg, i.v.) に投与した。投与薬物は生理食塩水溶液として用いた。難溶性の場合はナトリウム塩として用いた。対照群には、生理食塩水のみを投与した。(下は全投与量)

その結果、表 1 に示すように、薬物無投与のコントロール群は 14.9 % の梗死率を示すのに対して、本発明の薬剤投与群においては 1.0 ~ 1.9 % の梗死率と著明な梗死抑制効果が認められた。

表 1

化合物	投与量 (mg/kg, i.v.)	例数	梗死率 (mean±S.E. %)	抑制率 (%)	LD <sub>50</sub> マウス (mg/kg, i.v.)
薬物無投与の コントロール群	—	20	14.9±0.7	—	—
1	80	8	11.2±0.5	24.8	174
2	200	8	11.9±0.6	20.1	MLD>1125
3	200	8	11.9±0.8	20.1	MLD>1125
4	200	8	10.8±0.9	29.5	MLD>1125
5	200	8	11.8±0.9	20.8	MLD>1125
6	100	8	11.1±0.6	25.5	MLD-1000 ~1125
7	200	8	11.6±0.7	22.1	MLD>1125
8	200	8	11.1±0.8	25.5	MLD>1125
薬物無投与の コントロール群	—	20	14.6±1.0	—	—
塩酸プロプラノロール (インデラル社)	1 2 4	8 7 8	13.7±1.1 11.2±1.0 10.7±1.1	6.2 23.3 26.7	28
塩酸ベラピミル (生理食塩水に 溶解)	2	10	11.0±1.3	24.7	15

## 試験例 2

## 急性毒性試験

体重 2.0 ~ 2.8 kg の ddN 系雄性マウスを用いた。薬物は尾静脈より投与した。

その結果、表 1 に示すように本発明の薬剤は 1.0 /kg まで投与しても被験動物には何らの症状変化も観察されないものが多く、安全性が高いことが確認された。

## 実施例 9

## 製剤例 (錠剤)

1錠 (220 mg) 中下記成分を含有するフィルムコーティング錠とする。

トランス-3-[4-(2-ビリミジニル)ビペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム 50 mg

乳糖 100 mg

結晶セルロース 50 mg

ステアリン酸マグネシウム 1 mg

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 1.5 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 4 mg

本発明において有効成分として用いられる他の化合物も同处方によりフィルムコーティング錠とすることが可能である。

## 実施例 10

## 製剤例 (顆粒)

顆粒 1 g 中下記成分を含有する。

トランス-3-[4-(4-ジフェニルメチルビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラジン-2-カルボン酸ナトリウム 200mg

乳 糖 500mg

トウモロコシデンプン 30.00g

本発明において有効成分として用いられる他の化合物も同処方により顆粒とすることが可能である。

#### 実施例 11

##### 製剤例(注射剤)

1 アンプル中下記成分を含有する。

トランス-3-[4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ビペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバモイル]オキシラジン-2-カルボン酸ナトリウム 100mg

リン酸-水素カリウム緩衝液(0.4M溶液) 1ml

上記成分に無菌蒸留水を10mlとなるように加える。

本発明において有効成分として用いられる他の化合物も同処方により注射剤とすることが可能で

ある。

出願人 日本ケミファ株式会社

代理人弁理士 井坂寅夫

#### 第1頁の続き

⑤Int. Cl.<sup>3</sup> 識別記号 廣内整理番号  
(C 07 D 405/12  
303/00  
239/00)

#### 手 続 業 正 書 (自発)

昭和 56年 12月 28日

特許庁長官 島田春樹

##### 1. 事件の表示

昭和 56年特許願第 55116号

##### 2. 発明の名称

ビペラジン誘導体

##### 3. 補正をする者

事件との関係 出願人

住所 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号

名称 日本ケミファ株式会社

代表者 山口 明



##### 4. 補正命令の日付 自発

##### 5. 補正により増加する発明の数 1

##### 6. 補正の対象

明細書の「特許請求の範囲」の欄及び「発明の詳細を説明」の欄。

2 檢正の内容

- (1) 特許請求の範囲を別紙のとおり訂正する。

(2) 既報の「既報の許容範囲の範囲」  
 例第 1-2 頁最下行から 6 行目に「ミンなどの無毒性環とすることができる。」とあるのを「ミン、エーフニキチルアミン、1-(1-ナフチル)エチルアミンさらには塩酸、臭酸、過酸、硫酸、フマール酸、マレイン酸、環石酸などの環状的許容を無毒性環とすることが出来る。また、毒認出らの方法 (Tetrahedron, 1980, 36 (1), 87-90頁) に準じて合成した光学活性なトランス-エボキシコヘクサセノエステル (6)、即ち (2R, 3S)-エボキシコヘクサセノエステルまたは (2R, 3S)

(2回、3回) - エボキシコヘタ酸モノエチルカリウム塩(150g)を飽和食塩水(75cc)に氷冷下搅拌溶解し、硫酸(26cc)を加え、酢酸エチル(100cc)で抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムを乗せたグラスフィルターを通して、ヨードヒドロキシコヘタ酸イミド(67g)をあらかじめ仕込んだ反応容器に伊通注入した。氷冷搅拌下、15℃以下でヨードジシクロヘキシルカルボンイミド(156g)の酢酸エチル(60cc)溶液を滴下し、室温で2時間搅拌後、1-エーロイシル-4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ビペラジン(287g)の酢酸エチル(60cc)溶液を滴下し、1夜室温で搅拌した。反応液を再び氷冷し、析出物を伊別し、伊液を室温水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで

特開昭57-169478(18)  
エボニシコヘク酸モノニニテルを用  
いて前記製造方法により光学活性なエボニ  
シコヘク酸基を有する本発明化合物(1)が得  
られる。」と訂正する。

④ 同第13頁6行目に「80」とあるのを「40」に訂正する。

(4) 同第58頁の最下行の後に行を換えて次  
文を挿入する。

「爽快例」

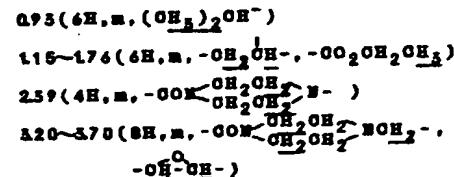
(2月, 3月) - エボキシコヘタ酸ジエチル (188g) のエタノール (100ml) 混液に冰冷搅拌下に水酸化カリウム (86g) のエタノール (100ml) 混液を滴下した。一夜搅拌した後、冰冷し、沈殿を採取し、冷エタノール、エーテルで洗浄した後減圧乾燥し、(2月, 3月) - エボキシコヘタ酸モノエチルカリウム塩を 16.0 g (収率 81%) 得た。

$$(e)_D = -84.4^\circ (a=1, \pi/2)$$

乾燥後、薄紙を拭去して、黄色粘稠な油状物質を得た。このものをシリカガルカラムクロマトグラフィーにより精製（展開溶媒：クロロホルム：メタノール = 50 : 1）し、(2R, 3R)-3-[4-(2, 3, 4-トリメトキシフェニルメチル)ビペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチルを無色の粘稠な油状物質として 226 g (収率 75%) 得た。

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ : 1755, 1685, 1630, 900

MMR(CDG1<sub>5</sub>)8 :



特開昭57-169478(18)

3 - [(3) - 3 - メチル - 1 - (4 - (2, 3, 4 - トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル) プチルカルバセイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル  $\frac{1}{2}$  鹽酸塩を無色結晶として 1.50 g (収率 78%) 得た。

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1745, 1645, 695

1H-NMR(DMSO- $d_6$ +D<sub>2</sub>O)δ:

0.90(6H, m, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH-)

1.22(3H, t, J=7Hz, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH<sub>2</sub>)

1.5~1.75(5H, m, -CH<sub>2</sub>OH-)

2.6~3.0(4H, m, -CON<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH-)

3.2~3.7(17H, m, -CON<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH<sub>2</sub>-  
-OCH<sub>2</sub>OH-, -OCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>OH-)

4.07(2H, q, J=7Hz, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)

4.62(1H, m, -NHCOOH-)

上記で得た (2R, 3R) - 3 - [(3) - 3 - メチル - 1 - (4 - (2, 3, 4 - トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル) プチルカルバセイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (1.40 g) のエーテル (5.0 mL) 溶液に 1.3 滴酸 (2.68 mL) を加えて搅拌した後、水層を分取し、減圧除去して、(2R, 3R) -

4.62(1H, d, J=8Hz, 芳香族プロトン)

4.92(1H, d, J=8Hz, 芳香族プロトン)

5.52(1H, d, J=7Hz, -NHCOO-)

( $\alpha$ )<sub>D</sub> = -42.0° (c=10, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)

(2R, 3R) - 3 - [(3) - 3 - メチル - 1 - (4 - (2, 3, 4 - トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル) プチルカルバセイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (1.40 g) のエタノール (1.00 mL) 溶液に氷冷下 0.48 M - 水酸化ナトリウム - エタノール溶液 (5.59 mL) を加えて、直立で 2.5 時間搅拌した。減圧下エタノールを留去し、水を加えて不溶成分を沈殿し、伊波を減圧下絞詰乾固して、(2R, 3R) - 3 - [(3) - 3 - メチル - 1 - (4 - (2, 3, 4 - トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン - 1 - イルカルボ

ニル) プチルカルバセイル] オキシラン - 2 - カルボン酸ナトリウムを無色粉末として 1.55 g (収率 78%) 得た。

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1620, 900

1H-NMR(DMSO- $d_6$ )δ:

0.90(6H, m, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH-)

1.50~1.70(5H, m, -CH<sub>2</sub>OH-)

2.55(4H, m, -CON<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH-)

3.00~3.70(8H, m, -CON<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH<sub>2</sub>-  
-OCH<sub>2</sub>OH-)

5.76(9H, m, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

4.70(1H, m, -NHCOH-OO-)

4.64(1H, d, J=8Hz, 芳香族プロトン)

4.88(1H, d, J=8Hz, 芳香族プロトン)

5.08(1H, d, -NHCOO-)

( $\alpha$ )<sub>D</sub> = -45.8° (c=1, H<sub>2</sub>O)

657(sH, m, (OH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH-)122(3H, t, J=7Hz, -CO<sub>2</sub>OH<sub>2</sub>OH<sub>3</sub>)150~170(3H, m, -CH<sub>2</sub>OH-)250~290(4H, m, -CO<sub>2</sub>OH<sub>2</sub>OH<sub>2</sub>-)330~390(17H, m, -CO<sub>2</sub>OH<sub>2</sub>OH<sub>2</sub>-OH<sub>2</sub>-  
-OB<sub>2</sub>OB-<sub>2</sub>, -OB<sub>2</sub>OB-<sub>2</sub>, -OB<sub>2</sub>OB-<sub>2</sub>)416(2H, q, J=7Hz, -CO<sub>2</sub>OH<sub>2</sub>OH<sub>3</sub>)472(1H, m, -NH<sub>2</sub>OHCO-)

676(1H, d, J=8Hz, 芳香族プロトン)

205(1H, d, J=8Hz, 芳香族プロトン)

+672(1H, d, J=8Hz, -NH<sub>2</sub>OHCO-)(α)<sub>D</sub> = -52.6° (c=0.99, H<sub>2</sub>O)元素分析 C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>12</sub> として

測定値(%)：C:54.98, H:6.76, N:6.67

実験値(%)：C:54.80, H:6.87, N:6.69

(2H, 3H) - 3 - [(4 - (2, 3, 4 - トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル) プチルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (104g) のアセトン (4ml) 溶液にシーウ酸・2水和物 (0.25g) のアセトン (2ml) 溶液を加え、析出する結晶を採取し、乾燥すると、(2H, 3H) - 3 - [(4 - (2, 3, 4 - トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル) プチルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチルシーウ酸塩を無色結晶として (收率 61%) 得た。

m.p. 132~133° (分解)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>： 1750, 1640, 980NMR(DMSO-<sub>4</sub>D+D<sub>2</sub>O)δ :

## 実験例 10

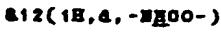
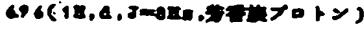
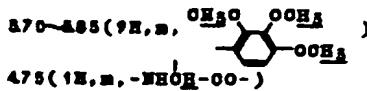
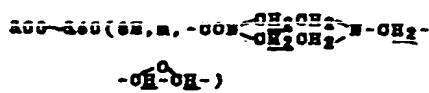
(2H, 3H) - エボキシコヘク酸グエチル (40.9g) のエタノール (5.5ml) 溶液に氷冷攪拌下に水酸化カリウム (1.82g) のエタノール (5.5ml) 溶液を滴下した。一夜攪拌した後、氷冷し、沈殿を採取し、冷エタノール、エーテルで洗浄した後減圧乾燥し、(2H, 3H) - エボキシコヘク酸モノエチルカリウム塩を 4.55g (收率 71%) 得た。

(α)<sub>D</sub><sup>25</sup> = +85.2° (c=1, H<sub>2</sub>O)

(2H, 3H) - エボキシコヘク酸モノエチルカリウム塩 (4.22g) を飽和食塩水 (2.1ml) に氷冷下攪拌溶解し、氷塩酸 (2.14ml) を加え、酢酸エチル (2.8ml) で抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムを乗せたグラスフィルターを通して、3 - ヒドロキシコヘク酸イミド (24.6

g) をあらかじめ仕込んだ反応容器に挿入した。氷冷攪拌下、15°C 以下で、3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド (4.39g) の酢酸エチル (1.7ml) 溶液を滴下し、直温で 2 時間攪拌後、1 - レオイシル - 4 - (2, 3, 4 - トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン (6.07g) の酢酸エチル (1.7ml) 溶液を滴下し、1 夜直温で攪拌した。反応液を再び氷冷し、析出物を伊別し、溶液を重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧除去して、黄色粘稠な油状物質を得た。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製 (展開溶媒：クロロホルム:メタノール = 5:0.1:1) し、(2H, 3H) - 3 - [(4 - (2, 3, 4 - トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル) プチルカル



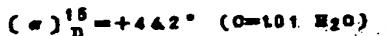
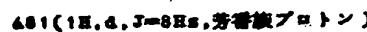
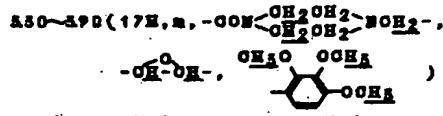
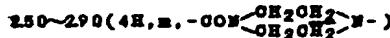
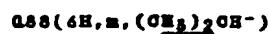


(28, 58) - 5 - [(0) - 5 - メチル - 1 - [4 - (2, 5, 4 - トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル] プチルカルバセイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチルシテル酸塩を無色結晶として 1.03g (収率 84%) 得た。

mp 132.5~134.5°C (分解)

IR 1755, 1640, 900

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O)δ:



元素分析 C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub> として

理論値 (%) : C:54.98 H:6.76 N:6.67

実験値 (%) : C:54.87 H:6.69 N:6.76

### 実験例 11

エボキシコヘク酸モノイソブチルエスティル 6.5g を酢酸エチル 4.0g に溶解し、ヨウヒドロキシコヘク酸イミド 4.0g を加えて水冷下搅拌しながら、1.5°C 以下で、ヨウヒドロキシコヘク酸イミド 2.5g の酢酸エチル 2.5g 溶液を滴下し、室温で 2 時間搅拌した後、1-エトロイシル - 3 -

(2, 5, 4 - トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン - 1 - イルの酢酸エチル 2.5g 溶液を滴下し、一夜室温で搅拌した。反応液を再び氷冷し、析出物を沈殿し、伊波を重曹水、饱和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧除去して、黄色粘稠な油状物質を得た。このものをシリカガルカラムクロマトグラフィーにより精製し (展開溶媒 : クロロホルム : メタノール = 50 : 1) トランス - 3 - [(0) - 5 - メチル - 1 - [4 - (2, 5, 4 - トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル] プチルカルバセイル] オキシラン - 2 - カルボン酸イソブチルを淡黄色の粘稠な油状物質として 1.05g (収率 55%) 得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ:



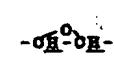
特開昭57-169478 (23)

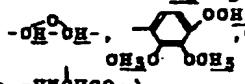
156-214 (4H, m,  $(\text{OH}_5)_2\text{OH}-\text{OH}_2-$ ,  
 $(\text{OH}_5)_2\text{OH}-\text{OH}_2-\text{O}-$ )  
240-244 (4H, m, - $\text{CON}(\text{CH}_2\text{OH}_2)-\text{N}-$ )  
340-350 (8H, m, - $\text{CON}(\text{CH}_2\text{OH}_2)-\text{N}-\text{OH}_2-$ ,  
  
456-412 (11H, m,  $\text{O}(\text{CH}_3)_2-\text{O}(\text{CH}_3)_2-\text{OO}_2\text{OH}_2-$ )  
504 (1H, m, - $\text{NH}-\text{OH}-\text{CO}-$ )  
676 (1H, d, J=9Hz, 芳香族プロトン)  
696 (1H, m, - $\text{NHOO}-$ )  
212 (1H, d, J=9Hz, 芳香族プロトン)

実施例9と同様に硫酸塩とし、白色粉末を得た。

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 1750, 1645, 900  
NMR(DMSO- $\text{d}_6$ +D<sub>2</sub>O)δ :  
870 (12H, m, - $\text{OH}_5$ ×4)  
182-210 (4H, m,  $\text{O}(\text{OH}_2)-\text{O}(\text{OH}_2)-\text{O}-$ )

NMR(DDO<sub>13</sub>)δ :

0.84-1.04 (6H, m,  $(\text{OH}_5)_2\text{OH}-$ )  
1.28 (3H, t, J=7Hz, - $\text{OO}_2\text{OH}_2\text{OH}_5$ )  
1.56-1.72 (5H, m, - $\text{OH}_2\text{OH}-$ )  
340-396 (10H, m, - $\text{N}(\text{CH}_2\text{OH}_2)-\text{N}-$ ,  
  
419 (2H, q, J=7Hz, - $\text{OO}_2\text{OH}_2\text{OH}_5$ )  
494 (1H, m, - $\text{NHOO}-$ )  
645 (1H, m, 芳香族プロトン)  
677 (1H, d, J=8Hz, - $\text{NHOO}-$ )  
820 (2H, m, 芳香族プロトン)  
[α]<sub>D</sub> -52° (C=10, DDO<sub>13</sub>)  
(2R, 3R) - 3 - [ (R) - 3 - メチル - 1 - { 4 - ( 2 - ピリミジニル ) ピペラジン - 1 - イルカルボニル } プチルカルバモイル ] オキシラン - 2 - カルボン酸エチルを得た。

2.40-2.96 (4H, m, - $\text{CON}(\text{CH}_2\text{OH}_2)-\text{N}-$ )  
3.40-4.00 (19H, m, - $\text{CON}(\text{CH}_2\text{OH}_2)-\text{N}-\text{OH}_2-$ ,  
  
4.76 (1H, m, - $\text{NHOO}-$ )  
6.01 (1H, d, J=9Hz, 芳香族プロトン)  
2.12 (1H, d, J=9Hz, 芳香族プロトン)  
8.76 (1H, m, - $\text{CONH}-$ )

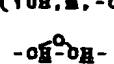
### 実施例12

(2R, 3R) - エボキシコヘタ環  
セノエチルと、1-L-ロイシル - 4 - (2-ピリミジニル) ピペラジンより実施例9と同様に (2R, 3R) - 3 - [ (R) - 3 - メチル - 1 - { 4 - ( 2 - ピリミジニル ) ピペラジン - 1 - イルカルボニル } プチルカルバモイル ] オキシラン - 2 - カルボン酸エチルを得た。  
IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 1745, 1630, 1585, 900, 800

カルボン酸エチルを実施例9と同様に水酸化ナトリウムにより加水分解して、(2R, 3R) - 3 - [ (R) - 3 - メチル - 1 - { 4 - ( 2 - ピリミジニル ) ピペラジン - 1 - イルカルボニル } プチルカルバモイル ] オキシラン - 2 - カルボン酸ナトリウムを得た。

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 1680-1600, 1590, 900

NMR(DMSO- $\text{d}_6$ ) :

0.90 (6H, m,  $(\text{OH}_5)_2\text{OH}-$ )  
1.51 (5H, m, - $\text{OH}_2\text{OH}-$ )  
3.04-4.12 (10H, m, - $\text{CON}(\text{CH}_2\text{OH}_2)-\text{N}-$ ,  
  
4.85 (1H, m, - $\text{NHOO}-$ )  
6.67 (1H, m, 芳香族プロトン)  
8.40 (3H, m, 芳香族プロトン, - $\text{NHOO}-$ )  
[α]<sub>D</sub> -44° (C=10, H<sub>2</sub>O)

特開昭57-169478(24)

419(2H, q, J=7Hz, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH-)

494(1H, m, -NHCOO-)

645(1H, s, 芳香族プロトン)

655(1H, d, J=8Hz, -NHCOO-)

820(2H, m, 芳香族プロトン)

(a)<sub>D</sub> +78° (O=10, OHO<sub>15</sub>)

(2B, 3B) - 3 - (4 - 3 - (4 -

(2 - ピリミジニル) ピペラジンよ  
り実施例1と同様に、(2B, 3B) -

- 3 - (4 - 3 - メチル - 1 - (4 -  
(2 - ピリミジニル) ピペラジン - 1

- イルカルボニル) プチルカルバモイ  
ル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチ  
ルを得た。

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 1745, 1650, 1585, 900,  
800

NMR(OHO<sub>15</sub>)δ :

0.84~1.04(6H, m, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH-)  
1.28(3H, t, J=7Hz, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH-)  
1.36~1.72(3H, m, -OHCH<sub>2</sub>-)  
3.40~3.96(10H, m, -N<CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>>N-  
-OCH<sub>2</sub>-)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 1680~1600, 1580, 890

NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>) :

2.91(6H, m, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH-)  
1.51(3H, m, -CH<sub>2</sub>OH-)  
3.05~4.06(10H, m, -CON<CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>>N-  
-OCH<sub>2</sub>-)  
4.86(1H, m, -NHCOO-)  
4.69(1H, m, 芳香族プロトン)  
8.29(1H, d, J=8Hz, -NHCOO-)  
8.41(2H, m, 芳香族プロトン)  
(a)<sub>D</sub> +88° (O=10, H<sub>2</sub>O)

実施例14

3 - (トランス - 2, 3 - エボキシ  
- 3 - エトキシカルボニル) - 1 - ロ  
イシン (IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 1750, 1650, 900,  
NMR(OHO<sub>15</sub>)δ: 0.98(6H, m, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH-),  
1.52(3H, t, J=7Hz, CH<sub>3</sub>COH<sub>2</sub>O-), 1.68(3H,

m, -CH<sub>2</sub>OH-), 5.42~5.83(2H, m, -NHCH<sub>2</sub>-), 4.26  
(2H, q, J=7Hz, CH<sub>3</sub>COH<sub>2</sub>O-), 4.60(1H, m,  
-NHCOO-), 4.74(0.5H, d, J=8Hz, -NHCOO-),  
4.91(0.5H, d, J=8Hz, -NHCOO-), 8.76(1H, s,  
-CO<sub>2</sub>H) 1.00 g を四級エチル + 5 % 溶解  
し、N - ヒドロキシコヘタノンイミド 0.421  
g を加えてよく搅拌し、冷却しながら N, N'  
ジシクロヘキシカルボジイミド 0.754 g  
の酢酸エチル 5 mL 溶液を滴下する。直  
接で 3 時間搅拌した後、再び冷却し、  
トリメタジシン 0.74 g の酢酸エチ  
ル 4.5 mL 溶液を滴下し、直接受  
する。再び冷却して不溶物を伊別し  
た後、飽和食塩水、飽和食塩水で洗浄  
し、芒硝で乾燥後、減圧留去して得た淡  
黄色油状物をシリカゲルカラムクロマ  
トグラフィーで精製 (展開溶媒: クロ  
ロホルム : メタノール = 50 : 1) し、  
トランス - 3 - (4 - 3 - メチル - 1  
- (4 - (2, 3, 4 - トリメトキシ

フェニルメチル)ビペラジン-1-イ  
ルカルボニル)ブチルカルバモイル)  
オキシラン-2-カルボン酸エチルを  
無色の粘稠な油状物質としてレフロ  
(收率8.9%)得た。」

5 (4) 同第59頁14行~15行目に「難溶性  
の場合ナトリウム塩として用いた。」と  
あるのを「難溶性の場合塩として用いた。」  
に訂正する。

6 (5) 同61頁表1全文に換えて次文を挿入する。  
表1

化合物	投与量 (mg/kg L.V.)	例数	致死率 (mean±SE%)	抑制率 (%)	LD <sub>50</sub> (mg/kg L.V.)
無効塩基の コントロール群	—	20	14.9±8.7	—	—
1	80	6	11.2±0.5	24.8	174
2	200	6	11.9±8.4	20.1	MLD>1125
3	200	6	11.9±0.8	20.1	MLD>1125
4	200	6	10.5±0.7	28.5	MLD>1125

化合物	投与量 (mg/kg L.V.)	例数	致死率 (mean±SE%)	抑制率 (%)	LD <sub>50</sub> (mg/kg L.V.)
5	200	6	11.6±0.7	20.0	MLD>1125
6	100	6	11.1±0.6	28.5	MLD=1000 ~1125
7	200	6	11.6±0.7	22.1	MLD>1125
8	200	6	11.1±0.8	28.5	MLD>1125
無効塩基の コントロール群	—	20	14.1±1.0	—	—
9	40	6	11.5±1.2	18.4	44.0
10	40	6	10.6±1.1	28.5	—
11	40	6	12.0±1.0	22.1	57.4
12	40	6	11.8±1.2	18.7	54.8
13	200	6	9.6±0.9	30.5	MLD>1125
14	200	6	10.7±0.7	24.1	MLD>1125
15	200	6	11.1±0.7	28.0	MLD>1125
16	200	6	10.7±0.4	24.0	MLD>1125

化合物	投与量 (mg/kg L.V.)	例数	致死率 (mean±SE%)	抑制率 (%)	LD <sub>50</sub> (mg/kg L.V.)
無効塩基の コントロール群	—	20	14.6±1.0	—	—
1	8	6	15.7±1.1	42	
2	7	6	11.2±1.0	25.5	28
3	8	10	10.7±1.1	24.7	15
無効ペラジル (生葉会塩水 化物)	2	10	11.0±1.8	24.7	15

## 化合物

- 1: トランス-3-[ $\alpha$ -1-(4-ジフェニルメチル)ビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム  
2: トランス-3-[ $\alpha$ -1-(4-ペシジルビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム  
3: トランス-3-[ $\alpha$ -1-(4-(4-メトキシフェニルメチル)ビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム  
4: トランス-3-[ $\alpha$ -1-(4-(2-ビリジル)ビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム  
5: トランス-3-[ $\alpha$ -1-(4-(2-ビリジル)ビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム

3  
シナトリウム

- 4: トランス-3-[ $\alpha$ -1-(4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ビペラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム  
5: トランス-3-[ $\alpha$ -1-(4-エチルビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム  
6: トランス-3-[ $\alpha$ -1-(4-シナトリウムビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム  
7: トランス-3-[ $\alpha$ -1-(4-(2-ビリジル)ビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム  
8: トランス-3-[ $\alpha$ -1-(4-(2-ビリジル)ビペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム

9 : オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム  
9 : トランス-3-[ $(\text{H})$ -3-メチル-1-(4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ビペラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸イソブチル $\frac{1}{2}$ 硫酸塩  
10 : トランス-3-[ $(\text{H})$ -3-メチル-1-(4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ビペラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチル $\frac{1}{2}$ 硫酸塩  
11 : (2R,3R)-3-[ $(\text{H})$ -3-メチル-1-(4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ビペラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチル $\frac{1}{2}$ 硫酸塩  
16 : (2R,3R)-3-[ $(\text{H})$ -3-メチル-1-(4-(2-ビリミジニル)ビペラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム  
15 : (2R,3R)-3-[ $(\text{H})$ -3-メチル-1-(4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ビペラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム  
14 : (2R,3R)-3-[ $(\text{H})$ -3-メチル-1-(4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ビペラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム  
13 : (2R,3R)-3-[ $(\text{H})$ -3-メチル-1-(4-(2-ビリミジニル)ビペラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム

テル-1-(4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ビペラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチル $\frac{1}{2}$ 硫酸塩 ..... 20g  
上記成分に無菌蒸留水を10mlとなる  
ように加える。」

以上。

- (6) 同第62頁1行目に「実施例9」とあるのを「実施例15」に訂正する。  
(6) 同第62頁最下行から3行目に「実施例10」とあるのを「実施例16」に訂正する。  
(6) 同第63頁10行目に「実施例11」とあるのを「実施例17」に訂正する。  
(6) 同第63頁12行目に「1アンブル中下記成分を含有する。」とあるのを「1)1アンブル中下記成分を含有する。」に訂正する。  
(6) 同第63頁最下行から3行目の後に行を  
換えて次文を挿入する。

「(6) 1アンブル中下記成分を含有する。  
(2R,3R)-3-[ $(\text{H})$ -3-メチル

則  
則

2. 特許請求の範囲

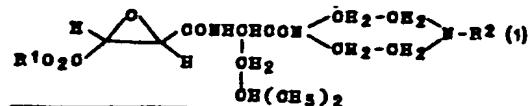
1. 一般式(1)



で表わされる化合物およびその無毒性塩類。ただし、式中の  $\text{R}^1$  は水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子または 4 個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基を意味し、 $\text{R}^2$  は 4 個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基、 $-\text{O}\text{H}_2\text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}(\text{OCH}_3)_n$ 、 $-\text{O}\text{H}_2\text{---}\text{O}\text{H}=\text{O}\text{H}_2\text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}(\text{OCH}_3)_n$ 、  
 $-\text{O}\text{H}_2\text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}(\text{OCH}_3)_n$ 、 $-\text{O}\text{H}_2\text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}(\text{OCH}_3)_n$  または  $-\text{O}\text{H}_2\text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}(\text{OCH}_3)_n$  を意味し、 $n$  は 0 ないし 3 の整数を意味する。

特開昭57-169478(27)

2. 一般式(1)



で表わされる化合物またはその無毒性塩を有効成分として含有する心筋梗塞の予防剤および治療剤。ただし、式中の  $\text{R}^1$  は水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子または 4 個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基を意味し、 $\text{R}^2$  は 4 個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基、 $-\text{O}\text{H}_2\text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}(\text{OCH}_3)_n$ 、 $-\text{O}\text{H}_2\text{---}\text{O}\text{H}=\text{O}\text{H}_2\text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}(\text{OCH}_3)_n$ 、 $-\text{O}\text{H}_2\text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}(\text{OCH}_3)_n$  または  $-\text{O}\text{H}_2\text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}(\text{OCH}_3)_n$  を意味し、 $n$  は 0 ないし 3 の整数を意味する。

ア  
正  
容  
(自見)

昭和57年4月15日

特許庁長官　島田春樹

1. 事件の表示

昭和56年特許第55116号

2. 発明の名称

ピペラジン誘導体

3. 税正をする者

事件との関係　特許出願人

住所　東京都千代田区岩本町2丁目2番5号

名称　日本ケミファ株式会社

代表者　山口



4. 税正命令の日付

自  
見

5. 税正の対象

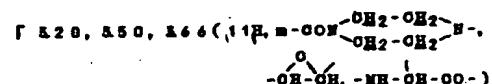
明細書の「発明の詳細を説明」の欄



4. 税正の内容

1) 明細書の「発明の詳細を説明」の欄中、第57頁

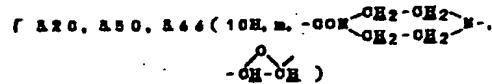
第11行目～14行目に



5.0 (1H, m,  $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O}-$ )

4.90, 8.72 (5H, m, 芳香族プロトン) J.

とあるのを



5.0 (1H, m,  $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O}-$ )

4.90, 8.72 (4H, m,  $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O}-$ , 芳香族プロトン) J.

に訂正する。

2) 同第59頁最下行から3行目に

「1415」とあるのを「1415～1415」に  
訂正する。

3) 同第59頁最下行から2行目に

「105～1115」とあるのを「105～1115」  
に訂正する。

以上

昭和57年6月30日

特許庁長官 若杉和夫 殿

## 1 事件の表示

昭和56年特許願第53116号

## 2 発明の名称

ビペラジン誘導体

## 3 稽正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号

名称 日本ケミファ株式会社

代表者 山口



## 4 稽正命令の日付 白発

## 5 稽正により増加する発明の数 5

## 6 稽正の対象

明細書の「特許請求の範囲」の欄及び「発明の詳細な説明」の欄。

の酢酸エチル(2.0g)溶液を滴下した。0℃で1時間搅拌した後、析出物を沈殿し、汎液を重曹水、つづいて塩酸水塩水でそれぞれ1回ずつ洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を去して粗生成物を油状物として得た。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: タロロホルム: メタノール=50:1)で精製し、(2R, 3R)-3-[ $\alpha$ -(2, 3, 4-トリメトキシフェニルメチル)ビペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチル(50mg)を得た。このもののUV、IR、NMR、TGAおよび旋光度は実施例9で得た本化合物と一致した。」

特開昭57-169478(28)

## 2 稽正の内容

(1) 明細書の「発明の詳細な説明」の欄、昭和56年12月26日付手続補正書の第30頁、実施例14の最後、「(取率89%)得た。」とある文に行を換えて、改文を挿入する。

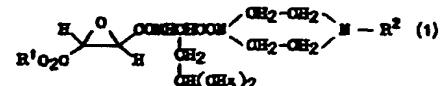
「実施例15

(2R, 3R)-3-[ $\alpha$ -(2, 3, 4-トリメトキシフェニルメチル)ビペラジン-1-イルカルボニルカルボニル-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチル(50g)とN-ヒドロキシベンゾトリアゾール(2.47g)の酢酸エチル(80ml)溶液に氷冷下ヨリジンクロヘキシルカルボジイミド(577g)を加えて搅拌した。氷浴をとり去り直温で1時間搅拌した後、再び氷浴し、内温5℃以下で1-(2, 3, 4-トリメトキシフェニルメチル)ビペラジンジヒドロクロリド(48.8g)

(2) 特許請求の範囲を次の通り訂正する。

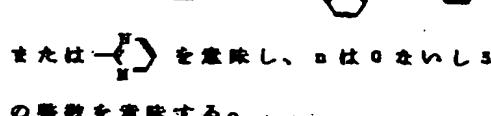
## 「2 特許請求の範囲

## 1 一般式(1)

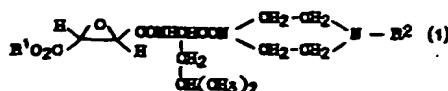


で表わされる化合物およびその無毒性塩類。

ただし、式中のR<sup>1</sup>は水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子または4個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基を意味し、R<sup>2</sup>は4個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基、-CH<sub>2</sub>--CH<sub>2</sub>-CH=CH--CH<sub>2</sub>-CH=CH--CH<sub>2</sub>-CH=CH--CH<sub>2</sub>-CH=CH-またはを意味し、RはOないし3の整数を意味する。



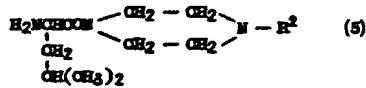
## 2 一般式(1)



で表わされる化合物またはその無毒性基を有効成分として含有する心筋梗塞の予防および治療剤。ただし、式中の R<sup>1</sup>は水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子または 4 個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基を意味し、R<sup>2</sup>は 4 個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基、  
 $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{OCH}_3)_n$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4$ 、  
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4$  または  $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$  を意味し、n は 0 ないし 3 の整数を意味する。

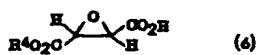
(式中、R<sup>2</sup>は前記と同じ意味を示す。)  
 で表わされる化合物またはその無毒性基の製造法。

## 4 一般式(5)

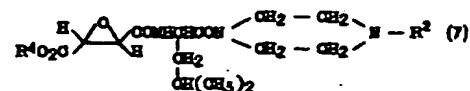


(式中、R<sup>2</sup>は 4 個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基、  
 $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{OCH}_3)_n$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4$ 、  
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4$  または  $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$  を意味し、n は 0 ないし 3 の整数を意味する。)

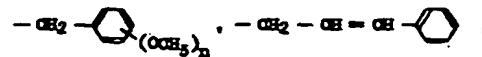
で表わされる化合物に一般式(6)



## 5 一般式(7)

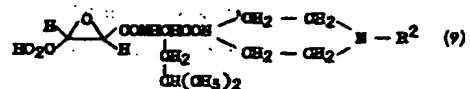


(式中、R<sup>2</sup>は 4 個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基、



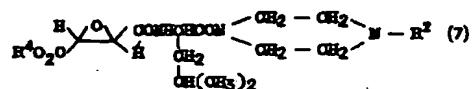
を意味し、n は 0 ないし 3 の整数を意味し、R<sup>2</sup>は 4 個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物を加水分解せしめることを特徴とする、一般式(9)



(式中、R<sup>2</sup>は 4 個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基を意味する。)

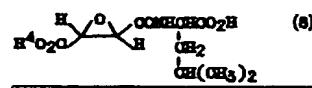
で表わされる化合物またはその反応性隸導体を反応させることを特徴とする、一般式(7)



(式中、R<sup>2</sup>および R<sup>4</sup>は前記と同じ意味を示す。)

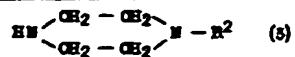
で表わされる化合物またはその無毒性基の製造法。

## 6 一般式(8)

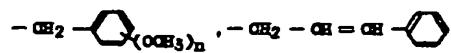


(式中、R<sup>4</sup>は 4 個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物またはその反応性質  
導体に一般式(5)

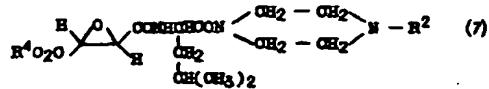


(式中、 $\text{R}^2$ は4個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基、



意味し、 $n$ は0ないし3の整数を意味する。)

で表わされる化合物を反応させることを特徴とする、一般式(7)



(式中、 $\text{R}^2$ および $\text{R}'$ は前記の意味を示す)  
で表わされる化合物またはその無機性質の製造法。

以 上。